

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 1 年    5 月 3 0 日  
Date of Application:

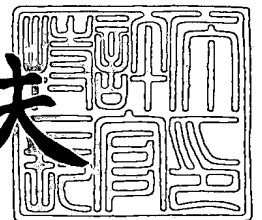
出 願 番 号            特 願 2 0 0 1 - 1 6 3 3 9 4  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 1 - 1 6 3 3 9 4 ]

出      願      人            オ リ ン パ ス 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 3 年 1 1 月 1 2 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号    出 証 特 2 0 0 3 - 3 0 9 3 5 1 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 A000102669

【提出日】 平成13年 5月30日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 21/00

【発明の名称】 蛍光読み取り装置

【請求項の数】 7

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都八王子市大和田町4丁目29番16号 株式会社  
                                オリンパスエンジニアリング内

    【氏名】 土坂 新一

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学  
                                工業株式会社内

    【氏名】 近藤 聖二

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学  
                                工業株式会社内

    【氏名】 唐木 幸子

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学  
                                工業株式会社内

    【氏名】 大橋 陽子

【特許出願人】

    【識別番号】 000000376

    【氏名又は名称】 オリンパス光学工業株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100058479  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 鈴江 武彦  
【電話番号】 03-3502-3181

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100084618  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 村松 貞男

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100068814  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 坪井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100091351  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 河野 哲

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100100952  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 風間 鉄也

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011567  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0010297

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書  
【発明の名称】 蛍光読み取り装置  
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

担体上もしくは溶液中に存在する試料からの蛍光を検出する蛍光読み取り装置であり、

平行光を照射する光源と、

この光源からの光を集光させる投光レンズと、

後側焦点位置に集光された前記光を、前記試料へ照射する対物レンズと、

前記試料から発し前記対物レンズを通った蛍光を結像する結像レンズと、

この結像レンズの結像位置に設けられた受光ピンホールと、

この受光ピンホールを通った前記蛍光を検出する検出手段と、

を具備したことを特徴とする蛍光読み取り装置。

【請求項 2】

前記投光レンズの前側焦点位置に設けられ、前記光源から照射された平行光を整形する励起ピンホールを備えたことを特徴とする請求項 1 に記載の蛍光読み取り装置。

【請求項 3】

前記結像レンズの結像位置に作られる像と前記受光ピンホールの大きさがほぼ等しいことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の蛍光読み取り装置。

【請求項 4】

前記励起ピンホールの形状と前記受光ピンホールの径を変更可能としたことを特徴とする請求項 2 または 3 に記載の蛍光読み取り装置。

【請求項 5】

前記試料は、核酸または核酸と結合した試薬に結合した蛍光色素からなることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の蛍光読み取り装置。

【請求項 6】

前記核酸の少なくとも一部が前記担体上に 1 つ以上固定化されており、前記核酸と特異的に結合する試薬に蛍光色素が結合していることを特徴とする請求項 5

に記載の蛍光読み取り装置。

#### 【請求項 7】

前記担体上に前記試料が一定間隔で配置されている標本が一定間隔毎に移動し、蛍光の測定と前記標本の移動とを繰り返して複数の前記試料を測定することを特徴とする請求項 1 乃至 6 のいずれかに記載の蛍光読み取り装置。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、担体上もしくは溶液中に存在する試料からの蛍光を検出する蛍光読み取り装置に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

この種の装置には、特に検出目的である核酸の特異的な配列の一部に、相補的な配列(以下、プローブ)をガラスやシリコン、プラスチックなどの担体上に固相した、いわゆる DNA チップ、DNA マイクロアレイの蛍光を測定する装置がある。この装置では、各プローブに蛍光を標識することにより測定が行われる。しかし、ここで検出すべき蛍光量は、他の細胞や組織を検出対象とした蛍光量に比較して非常に微量であることが知られている。

##### 【0003】

そこで、蛍光量の高感度な検出を行う必要がある。そのための蛍光読み取り装置の原理は、

- (1) 共焦点/光電子増倍管/スキャンニング方式
- (2) 冷却 CCD 方式

に大きく分けられる。これらは、それぞれ以下のような特徴がある。

##### 【0004】

(1) この方式の蛍光読み取り装置は、共焦点レーザー方式によりスキャンニングを行い、主にガラス担体上の核酸の結合反応を検出する用途に用いられる。共焦点方式にて外乱光によるノイズの除去を行い、高測定性能を実現しているが、焦点深度が非常に浅い。一般的な共焦点レーザー方式の焦点深度は対物レンズ

のNAに依存しており、次式によって求められる。

【0005】

$$\text{焦点深度} = (0.6 \times \text{波長}) / (\text{NA})^2$$

例えば、波長632nmのレーザーを用いてNA0.3のレンズを使用した場合は、焦点深度は上式から約4μmとなる。このように非常に狭い深度を有する光学系においては、焦点が合えばノイズのない明瞭な蛍光測光が得られる。しかし、焦点がずれると正確な蛍光量を測定できず、ガラス内部にピントが合うとガラスの自家蛍光をひろい、バックグラウンドが明るくなる。このため、チップ、アレイ側の歪みやたわみなどの影響を受けやすく、チップ、アレイ前面について均一な蛍光面像が得られにくいという懸念がある。

【0006】

また、この種の最新型の装置では、スキャンニングに同調するオートフォーカシング機能を取り入れ、均一な蛍光面像を得る改良を行っているが、装置の大型化、高価格化という難点がある。

【0007】

(2) この方式の蛍光読み取り装置は、光源にハロゲンランプを使用し、冷却CCDを用いており、マイクロアレイシステムを使用して作成したガラス担体のマイクロアレイ上の核酸の結合反応を検出する用途に用いられている。この方式は、(1)の方式に比べて広い範囲を一度に測定できるので、読み取り時間が短い。また、露光時間を変えることにより、蛍光の強いサンプルから弱いサンプルまで幅広く対応することができる、更に、励起光用フィルターを交換することにより、使用する蛍光物質に合わせた励起光が得られるなどの特徴を有している。

【0008】

しかしながら、実際の測定においては、原理上感度が(1)の方式に劣り、高感度の解析が必要なSNPダイピングや遺伝子発現頻度解析測定においては不十分であるという難点がある。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

(1). 現在、分子生物学の分野を中心に用いられているチップやマイクロアレ

イは、その担体の材質が、ガラス板、シリコン板、ナイロンやニトロセルロース製の多孔質フィルターなど、さまざまである。これらの材料には、いずれも微妙な歪み、たわみ及び自家蛍光が存在する。従って、これらの材質表面上の微量蛍光を測定しようとする、上記の従来技術では、歪み等により測定面全面について均一な蛍光測光が行えない。

#### 【0010】

(2). 上記(1), (2)に示した先行技術は、それぞれ、(1)共焦点レーザー方式を用いているため、合焦時には正確な測定が可能であるが、非合焦時には読み取り感度が低下する、(2)光電子増倍管とCCDの感度差および測光範囲の差により、CCD方式は読み取り感度が低い、という課題を有している。一般に、高感度な蛍光検出を行うためには励起光強度を高くする必要があるが、特に蛍光物質が有機材料の場合、励起光強度が高くなるに伴い、材料の劣化が著しくなる問題もある。

#### 【0011】

(3). 上記(2)に示した(1), (2)のような課題を克服するために、最新技術においては、オートフォーカス方式を取り入れたり、レーザー適用本数を増加させ、対照測定を行なうことにより補正をする試みがなされている。しかし、これらの方策は装置を大型化し、価格も高価になる傾向がある。また、担体の形状によっては隔壁などの突起があり、オートフォーカスなどの光学系を追加することができない場合もある。

#### 【0012】

(4). 従来の装置では、焦点を数 $\mu\text{m}$ 移動させただけで蛍光読み取り量が大きく変化し、ノイズ量が大幅に増減するなど、測定条件の設定が容易ではない。

#### 【0013】

本発明の目的は、測定対象の状態に関わらず均一な蛍光測光が行え、微量蛍光を高感度に検出でき、測定条件の設定を容易にするとともに、装置の小型化を図る蛍光読み取り装置を提供することにある。

#### 【0014】

【課題を解決するための手段】



課題を解決し目的を達成するために、本発明の蛍光読み取り装置は以下の如く構成されている。

【0015】

(1) 本発明の蛍光読み取り装置は、担体上もしくは溶液中に存在する試料からの蛍光を検出する蛍光読み取り装置であり、平行光を照射する光源と、この光源からの光を集光させる投光レンズと、後側焦点位置に集光された前記光を、前記試料へ照射する対物レンズと、前記試料から発し前記対物レンズを通った蛍光を結像する結像レンズと、この結像レンズの結像位置に設けられた受光ピンホールと、この受光ピンホールを通った前記蛍光を検出する検出手段と、から構成されている。

【0016】

(2) 本発明の蛍光読み取り装置は上記(1)に記載の装置であり、かつ前記投光レンズの前側焦点位置に設けられ、前記光源から照射された平行光を整形する励起ピンホールを備えている。

【0017】

(3) 本発明の蛍光読み取り装置は上記(1)または(2)に記載の装置であり、かつ前記結像レンズの結像位置に作られる像と前記受光ピンホールの大きさがほぼ等しい。

【0018】

(4) 本発明の蛍光読み取り装置は上記(2)または(3)に記載の装置であり、かつ前記励起ピンホールの形状と前記受光ピンホールの径を変更可能とした。

【0019】

(5) 本発明の蛍光読み取り装置は上記(1)乃至(4)のいずれかに記載の装置であり、かつ前記試料は、核酸または核酸と結合した試薬に結合した蛍光色素からなる。

【0020】

(6) 本発明の蛍光読み取り装置は上記(5)に記載の装置であり、かつ前記核酸の少なくとも一部が前記担体上に1つ以上固定化されており、前記核酸と特

異的に結合する試薬に蛍光色素が結合している。

【0021】

(7) 本発明の蛍光読み取り装置は上記(1)乃至(6)のいずれかに記載の装置であり、かつ前記担体上に前記試料が一定間隔で配置されている標本が一定間隔毎に移動し、蛍光の測定と前記標本の移動とを繰り返して複数の前記試料を測定する。

【0022】

上記手段を講じた結果、それぞれ以下のような作用を奏する。

【0023】

(1) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、測定対象のDNAチップやDNAマイクロアレイの歪み、たわみ等の平面性に影響されずに均一な蛍光測光が行える。さらに、核酸の結合反応のような微弱な蛍光しか得られない試料からの微量蛍光を高感度に検出することができ、且つ、試料へ照射する励起光を一定の断面積を有した平行光束とすることで、試料の損傷も防げる光学系をなす。

【0024】

また、簡易な光学系を採用することにより、小型で安価な装置を構成できる。さらに、対物レンズに対して試料が担体のどちら側に形成されていても測光が可能であり、操作が容易で測定条件が設定しやすい装置を構成できる。

【0025】

(2) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、テレセントリックな励起光学系により、試料に対する正確なピント調整が可能となる。

【0026】

(3) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、励起光が当たってる試料の面以外から発せられた蛍光や外乱光が光検出手段に到達することを防止できる。

【0027】

(4) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、試料の状態や測定目的に応じてピンホールの形状と径を変更できる。

【0028】

(5) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、試料からの蛍光を検出することで

、蛍光量を測定することができる。

【0029】

(6) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、試料からの蛍光を検出することで、目的の核酸が存在するか否かを判定し、また存在した場合にはその蛍光量を測定することができる。

【0030】

(7) 本発明の蛍光読み取り装置によれば、複数の試料に対する走査を高速化することができる。

【0031】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を図面を参照して説明する。

【0032】

図1は、本発明の実施の形態に係る微量蛍光読み取り装置の光学系を示す図であり、図2は図1の一部構成を示す図である。この微量蛍光読み取り装置は、担体上もしくは溶液中に存在する試料からの蛍光を測定、定量する。

【0033】

図1に示すように、平行光束光源1の光路上には、励起ピンホール5、投光レンズ2、及び波長選択素子（ダイクロイックミラー）7が備えられている。なお、励起ピンホール5はピンホールが設けられた板部材からなり、投光レンズ2の前側焦点位置に設置されている。また、波長選択素子7の反射光路上には、対物レンズ3と担体10に保持された試料（プローブ）11とが備えられている。波長選択素子7の透過光路上には、結像レンズ4、受光ピンホール6、及び光検出装置8が備えられている。なお、受光ピンホール6はピンホールが設けられた板部材からなり、結像レンズ4の後側焦点位置に設置されている。

【0034】

平行光束光源1から照射された平行光は、その一部が励起ピンホール5のピンホールを通り、投光レンズ2を介して波長選択素子7で反射され、対物レンズ3の後焦点位置9付近に集光された後、対物レンズ3を介して担体10上（もしくは溶液中）の試料11にテレセントリックに照射される。試料11から発した蛍

光は、対物レンズ 3 を介して波長選択素子 7 を透過し、結像レンズ 4 によって結像され、その結像位置に設置された受光ピンホール 6 のピンホールを通り、光検出装置 8 に入射され検出される。

#### 【0035】

このように本実施の形態の構成では、投光レンズ 2 の前側焦点位置に励起ピンホール 5 を設置し、投光レンズ 2、対物レンズ 3、及び結像レンズ 4 によって作られる像の大きさと受光ピンホール 6 の大きさをほぼ等しくしている。

#### 【0036】

本実施の形態の構成は、小穴直良光学系と呼ばれる光学系と似ているが、励起光をテレセントリック照明とした点に特徴がある。具体的には、平行光束を励起ピンホール 5 で整形し、投光レンズ 2 により対物レンズ 3 の瞳位置 9 に 1 次ピンホール像として集光させることで、試料 11 へ照射する励起光を一定の断面積を有した平行光束とする。このとき、図 2 に示すように、励起ピンホール 5 で生じた回折光 12 が、試料 11 面上で 2 次ピンホール像を作る。この 2 次ピンホール像により、試料 11 のピント位置を知ることができるため、ピント調整を正確に行なえる。

#### 【0037】

励起光によって励起され試料 11 から発した蛍光は、第 2 次の面光束となり、再び対物レンズ 3 を通り、結像レンズ 4 の後焦点位置で 3 次ピンホール像を作る。この 3 次ピンホール像とほぼ等しい大きさのピンホールを有する受光ピンホール 6 を設置することで、励起光が当たってる試料 11 の面以外から発せられた蛍光や外乱光が、光検出装置 8 に到達しないという利点がある。

#### 【0038】

ただし、担体が自家蛍光を有すると、後述するように本実施の形態における光学系の深い焦点深度により、自家蛍光を拾う問題がある。これは、光検出装置 8 の前に設置する受光ピンホール 6 のピンホールが、一般の共焦点光学系で用いられるピンホールに比べて遥かに大きくなることに起因する。一般の共焦点光学系においても、ピンホールを大きくすることで焦点深度を大きくすることは可能であるが、その場合、共焦点光学系の利点が無くなる。

**【0039】**

図3は、焦点位置に対する蛍光量の変化を示す図である。本実施の形態では、蛍光は面光源（試料11）から発しているため、一般的な光学顕微鏡と同等の焦点深度となる。したがって、従来からの問題点であった、チップやマイクロアレイの歪みやたわみの影響により蛍光データが不均一となりやすい点、および焦点合わせなどの測定条件設定が困難な点を解決することができる。しかし、担体に自家蛍光があるとバックグラウンドノイズとなり、像が全体的に明るくなる。

**【0040】**

ところが、バックグラウンドノイズの光量は、図3に示すようにピントの位置に関わらずほぼ一定の値となっている。このため、あらかじめ試料11近傍の試料11の無い部分でバックグラウンドノイズの光量を測定しておき、その光量を測定された試料の蛍光量から差し引くことで、試料の正確な蛍光量の測定が可能となる。あるいは、試料に関わらず担体10の材質や形状がある程度一定である場合には、あらかじめバックグラウンドノイズ量を決めておいて、測定された試料の蛍光量から一律に差し引くようにしてもよい。

**【0041】**

また本実施の形態では、励起ピンホール5で生じた回折光12が、試料11面上で2次ピンホール像を作っている。これにより、対物レンズ3の試料11面への焦点合わせを容易に行う事ができる。通常、励起光が試料面に平行光束として照射される場合、焦点合わせが難しいという問題が考えられるが、本実施の形態ではこの問題も解決している。さらに本実施の形態においては、オートフォーカス機構などを追加することなく、焦点合わせの効果が得られるので、小型で低価格な装置を実現できる。

**【0042】**

さらに、試料11への励起光が一定の断面積を有した平行光束であるため、単位面積あたりの励起光強度が共焦点光学系に比べて格段に低く、色素材料の劣化を抑えることができる。これにより、許容できる同程度の劣化状態では共焦点光学系に比べて励起光強度を高くすることができ、蛍光量が増えるため高感度化も可能となる。

**【0043】**

本実施の形態の光学系は、励起ピンホール5のピンホール形状、および投光レンズ2の焦点距離と対物レンズ3の焦点距離との組み合わせにより、試料11面に結像する平行光束の断面積を自由に変更できる。そのため、試料面の平行光束径と光学系の倍率を考慮した励起ピンホール5を設置することで、前述した効果を維持したまま測定の分解能を自由に変更することが可能となる。

**【0044】**

また、3次ピンホール像の大きさよりも受光ピンホール6のピンホールの大きさを大きくすると、試料11からの全蛍光量を光検出装置8で検出することが容易になる。この場合、試料11を走査しながら測定する時の測光間隔を短くすると、光検出装置8の測光領域と試料11とが、(a) 全く重ならない、(b) 一部重なる、(c) 完全に重なる、の関係になる3つの状態が繰り返し生じる。

**【0045】**

ここで(c)の完全に重なる状態では、測光領域内で試料11がどこに位置していようと、光検出装置8で測光される試料11からの蛍光量は一定である。よって、測光される蛍光量のプロファイルを解析することで、(c)の状態を容易に把握することが可能となり、(c)の状態で複数測光された蛍光量を平均化することで、S/N比を向上させることが可能となる。

**【0046】**

逆に、3次ピンホール像の大きさよりも受光ピンホール6のピンホールの大きさを小さく、またはピンホールの形状を矩形状にすると、試料11の一部分のみからの蛍光を測光することができるので、順次走査しながら測光する事で試料11の蛍光分布を画像化し、解析することができる。上記のように励起ピンホール5と受光ピンホール6のピンホールの大きさと形状を、試料11の状態や測定目的によって変更し、使い分ける事ができる。

**【0047】**

本実施の形態における主な測定対象は、担体10上に試料11（プローブ）として1つ以上固定化された核酸であり、該核酸と特異的に結合する試薬に蛍光色素が結合している。このため、試料11からの蛍光を検出することで、目的の核

酸が存在するか否かを判定し、また存在した場合にはその蛍光量を測定することができる。

#### 【0048】

しかし、担体10上に固定化された核酸は一定の面積を有しており、通常は $3\mu\text{m}^2 \sim 3\text{mm}^2$ 程度であり、この試料11は必ずしも均一に固定化されておらず、不均一な固定がされた場合は、この同種類の試料から発する蛍光量も不均一になってしまう。よって、正確な蛍光量を測定するためには、この試料11全体を細かく走査して、不均一な蛍光像を更に演算して正確な蛍光量を求める必要がある。しかし、走査を精細にすると、走査に多くの時間が必要となり、効率が悪くなる。

#### 【0049】

そこで本実施の形態では、3次ピンホール像の大きさよりも受光ピンホール6のピンホールの大きさをわずかに大きくし、全体の蛍光量を一度に測定することで、走査を簡略化している。また、複数に固定化された試料11は、お互いを区別するために、一定間隔をおいて担体10上に配置されて標本をなす場合がある。この場合は、励起光を試料11の位置のみに照射して微量蛍光の測定をした後、担体10とともに前記標本を前記一定間隔毎移動して次の試料11を測定することを繰り返すことで、複数の試料11に対してさらに走査を高速化することも可能である。

#### 【0050】

また、本実施の形態で使用できる平行光束光源1に制限はないが、よく用いられる光源としてレーザー光源がある。光検出装置8にも制限はないが、高感度な検出を行うためには、フォトマルチメーターやアバランシェフォトダイオードなどが良く用いられる。波長選択素子7も励起光と蛍光を分離することが可能であれば制限はないが、ダイクロイックミラーが良く用いられる。また、テレセントリック光学系は必ずしも完全に正確な構成でなくても、上述の特徴を得ることができるため、試料11の近傍( $\pm 5\mu\text{m}$ 程度)の範囲において平行光束が集光されないよう構成すればよい。この場合、平行光束の大きさ(幅)は、 $3\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ とすることが可能であるが、実際には $5\mu\text{m} \sim 50\mu\text{m}$ が適切な大きさで

ある。

#### 【0051】

また本実施の形態では、試料11が担体10の上下どちら側に付いても、対物レンズ3に担体10の厚さを補正したものをを用いれば、測光は可能である。この対応は、高い隔壁などを持った担体10を用い、隔壁の形成されている側に試料が付いている場合などにも好適である。

#### 【0052】

(実施例)

以下、本発明の実施例を説明する。

#### 【0053】

本実施例では、図1に示した光学系を用い、微量蛍光読み取り装置を構成した。試料としては、市販のスライドガラス(マツナミガラス社製)上に、プローブとして19塩基の一本鎖DNAを、100 nMと10 nMの2種類の濃度で滴下した。滴下、乾燥後のプローブの大きさは、約350  $\mu$ mであった。

#### 【0054】

このプローブのDNAに相補的な配列を含む100塩基の一本鎖DNAの3'末端に、蛍光色素(アマシャムファルマシアバイオテク社製CY3)を標識した検体を、プローブを固定したスライドガラスと共に60℃の温度で1時間反応させた。反応後、純水で洗浄、乾燥したスライドガラスを測定した。

#### 【0055】

図4は、本実施例の測定結果を示す図である。本実施例では、プローブが固定されているスライドガラスSの中の幅20mm、長さ60mmの部分測定している。図4に示すように、測定範囲全面に渡り、均一で明瞭な蛍光像が観察される。すなわち、本発明の特徴である、チップやマイクロアレイの歪みやたわみの影響を受けず、均一な蛍光観察が可能であり、測定走査が容易で感度が高い微量蛍光読み取り装置が実現されている。また、本発明の微量蛍光読み取り装置は、構成が簡単で、安価に構成できることも特徴である。

#### 【0056】

また、本実施例の比較例として、市販の共焦点検出器(Packard BioChip Te



chnologies製品 ScanArray 4000XL) により試料の測定を行った。試料は上記実施例と同じものを用いた。

#### 【0057】

図5は、比較例の測定結果を示す図である。図5に示すように、平坦に見えるスライドガラスSであっても、広い測定範囲内での僅かなゆがみにより、測定できない部分(右上部分等)が顕著に現われる。これでは正確な検査を行うことはできない。よって、この図5の比較例と比べて、図4に示した本発明による微量蛍光読み取り装置の効果は明白である。

#### 【0058】

なお、本発明は上記実施の形態のみに限定されず、要旨を変更しない範囲で適宜変形して実施できる。本発明による蛍光読み取りは、上記の試料だけを対象としたものではなく、測定対象を限定するものではない。

#### 【0059】

##### 【発明の効果】

本発明の蛍光読み取り装置によれば、測定対象のDNAチップやDNAマイクロアレイに歪みやたわみがあっても、均一な蛍光測光が実施できる。また、焦点深度が深いので、取得できる蛍光量が多く、バックグラウンドノイズの影響も受け難いことから、微量蛍光を高感度に検出することができ、SN比が向上する。

#### 【0060】

さらに、光学系が簡易であるため、装置を小型で安価に設計製作することが可能である。また、DNAチップやDNAマイクロアレイをステージ等に設置するだけで、厳密な合焦点を必要としないため、合焦操作や測定の条件設定が簡易である。また、担体の形状を選ばずに測定を行える。また、励起光に平行光を用いることから、試料の大きな面や単位面積当たりに対する励起光の密度が少なくなるため、蛍光色素の劣化が少なくなる。

##### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

本発明の実施の形態に係る微量蛍光読み取り装置の光学系を示す図。

#### 【図2】

本発明の実施の形態に係る光学系の一部構成を示す図。

【図 3】

本発明の実施の形態に係る焦点位置に対する蛍光量の変化を示す図。

【図 4】

本発明の実施例に係る測定結果を示す図。

【図 5】

本発明の比較例に係る測定結果を示す図。

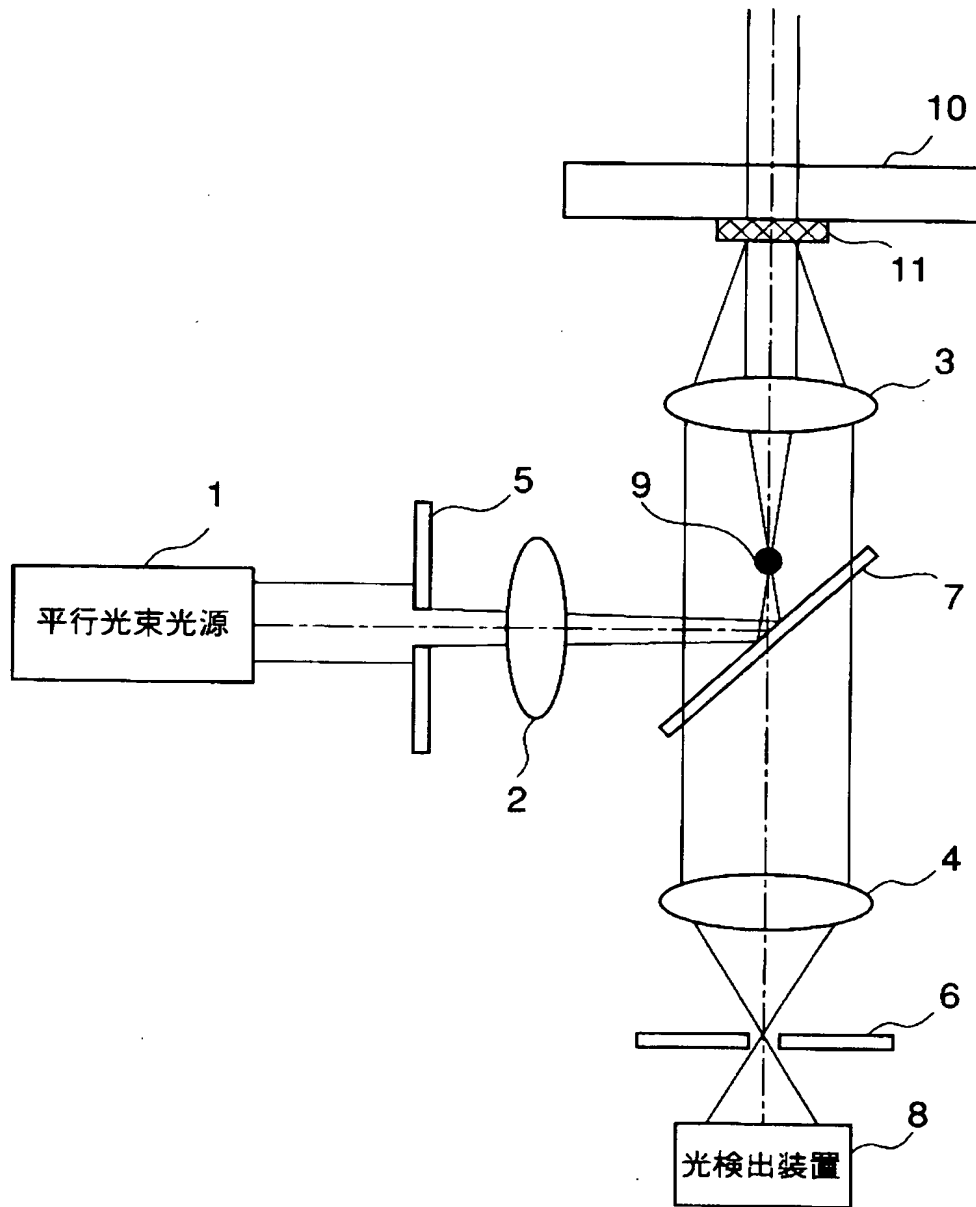
【符号の説明】

- 1…平行光束光源
- 2…投光レンズ
- 3…対物レンズ
- 4…結像レンズ
- 5…励起ピンホール
- 6…受光ピンホール
- 7…波長選択素子
- 8…光検出装置
- 9…焦点位置
- 10…担体
- 11…試料
- 12…回折光
- S…スライドガラス

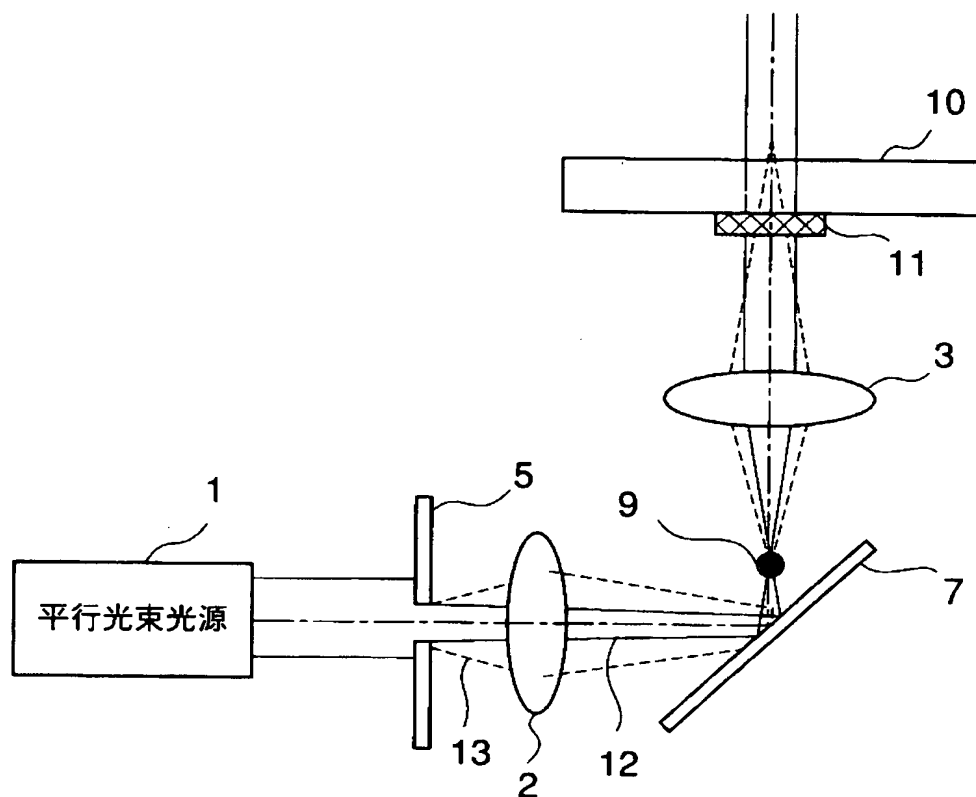
【書類名】

図面

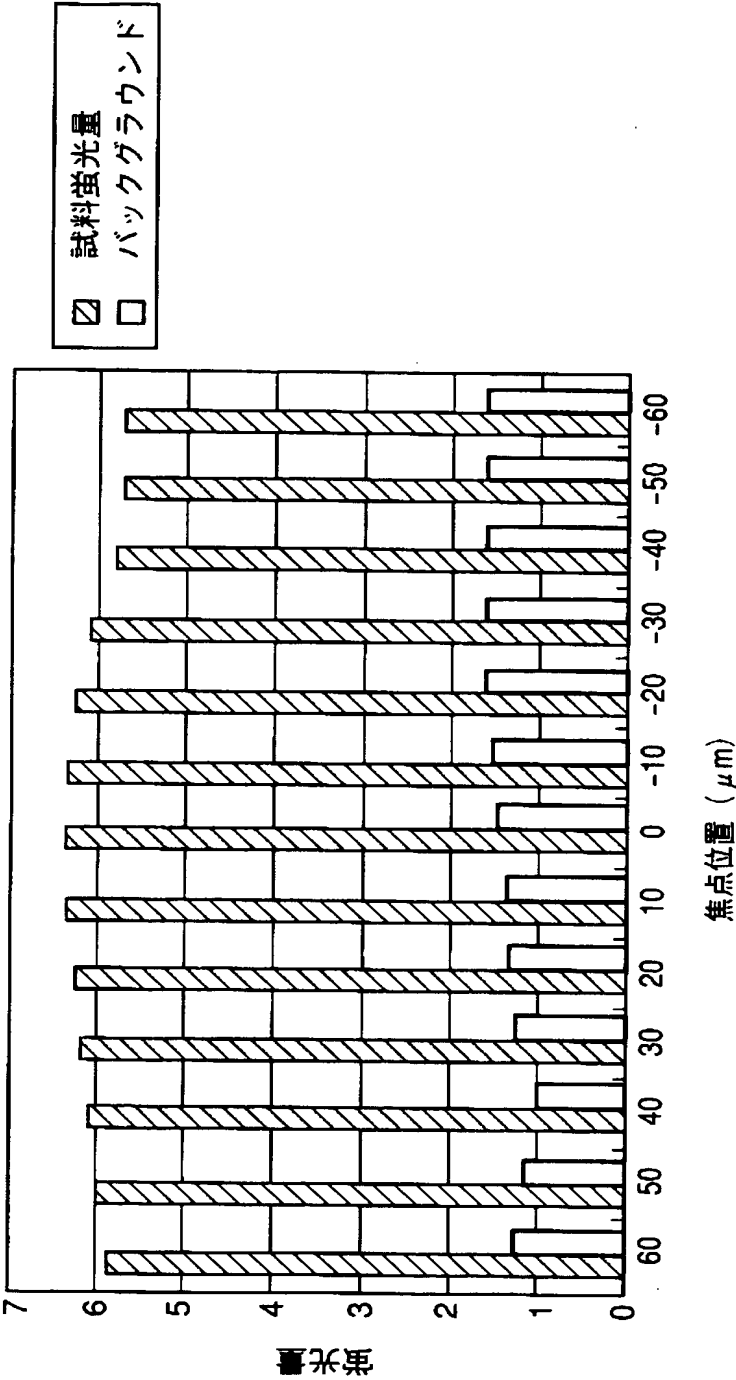
【図 1】



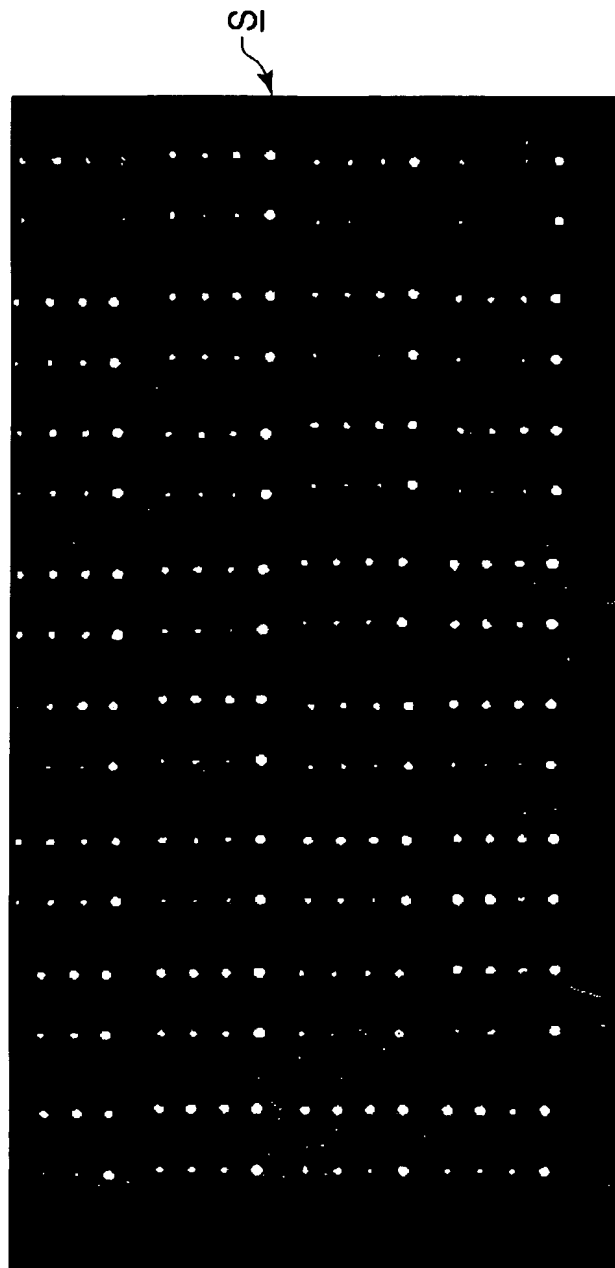
【図 2】



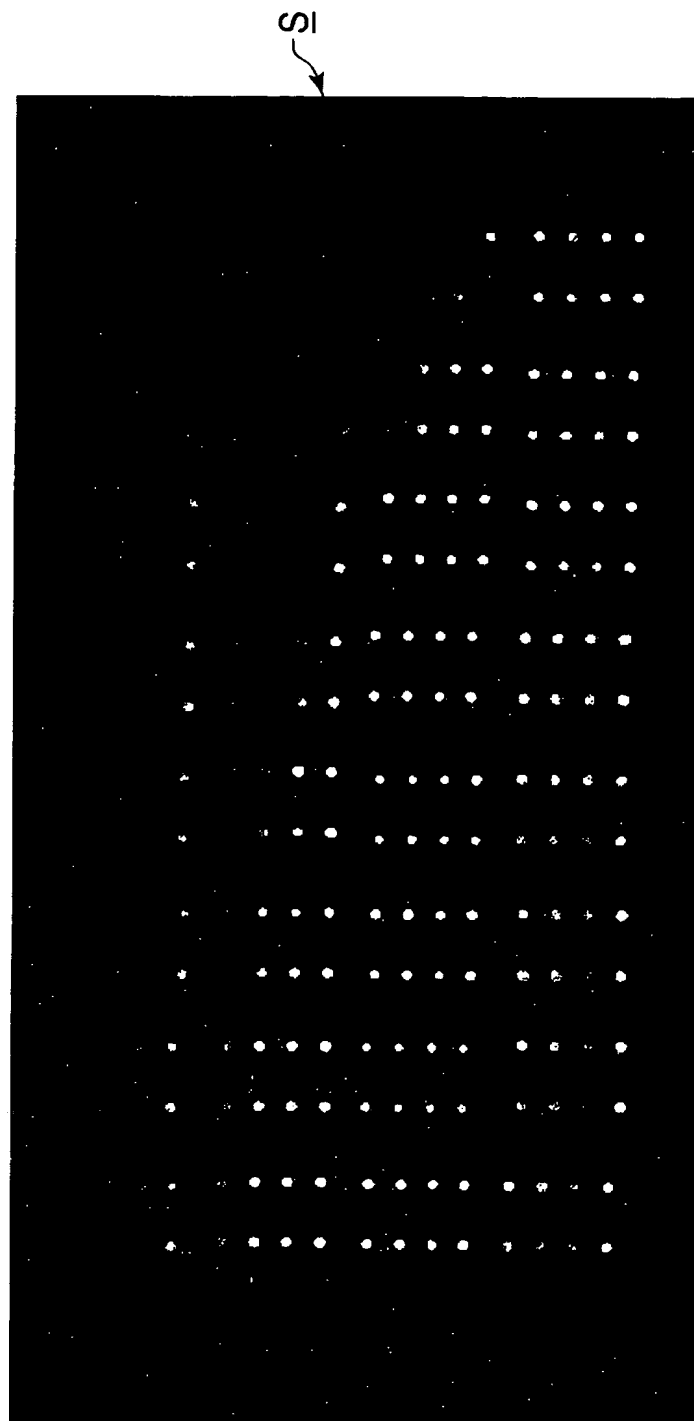
【図3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 測定対象の状態に関わらず均一な蛍光測光が行え、微量蛍光を高感度に検出でき、測定条件の設定を容易にするとともに、装置の小型化を図る蛍光読み取り装置を提供すること。

【解決手段】 担体（10）上もしくは溶液中に存在する試料（11）からの蛍光を検出する蛍光読み取り装置であり、平行光を照射する光源（1）と、この光源（1）からの光を集光させる投光レンズ（2）と、後側焦点位置に集光された前記光を、前記試料（11）へ照射する対物レンズ（3）と、前記試料（11）から発し前記対物レンズ（3）を通った蛍光を結像する結像レンズ（4）と、この結像レンズ（4）の結像位置に設けられた受光ピンホール（6）と、この受光ピンホール（6）を通った前記蛍光を検出する検出手段（8）と、を具備。

【選択図】 図1



特願 2001-163394

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000376]

1. 変更年月日

1990年 8月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

氏 名

オリンパス光学工業株式会社

2. 変更年月日

2003年10月 1日

[変更理由]

名称変更

住 所

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

氏 名

オリンパス株式会社